

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 1 月 6 日 (06.01.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/000789 A1(51) 国際特許分類⁷: C07C 229/50,
255/54, A61K 31/198, 31/216, 31/277, A61P 1/06, 1/08,
9/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30Atsuro) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目
2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009365

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒
1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビ
ル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 25 日 (25.06.2004)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

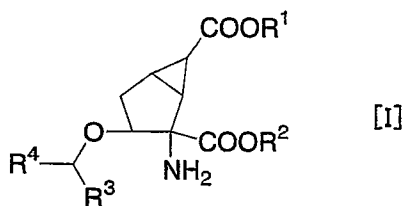
(30) 優先権データ:
特願2003-181932 2003 年 6 月 26 日 (26.06.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番
1 号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安原 明登 (YA-
SUHARA, Akito) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高
田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
坂上 一成 (SAKAGAMI, Kazunari) [JP/JP]; 〒1708633
東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式
会社内 Tokyo (JP). 太田 裕之 (OHTA, Hiroshi) [JP/JP];
〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正
製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中里 篤郎 (NAKAZATO,添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2-AMINO-3-ALKOXYBICYCLO[3.1.0]HEXANE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-アミノ-3-アルコキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン誘導体

(57) Abstract: A drug which is effective in treatments for and prevention of
schizophrenia, anxiety, and diseases related to these, i.e., psychiatric disorders
such as depression, bipolar disorder, and epilepsy. The drug has an antagonistic
effect on a Group II metabotropic glutamate receptor. It is a 2-amino-3-alkoxy-
bicyclo[3.1.0]hexane-2,6dicarboxylic acid derivative represented by the formula
[I]: [I] (wherein R¹ and R² are the same or different and each represents hydro-
gen, C₁₋₁₀ alkyl, etc.; and R³ represents naphthyl or phenyl substituted by one
to five substituents selected from the group consisting of cyano, phenyl, and
halogeno and R⁴ represents hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, etc., or R³ and R⁴ each represents phenyl), a pharmaceutically acceptable salt of
the derivative, or a hydrate of either.

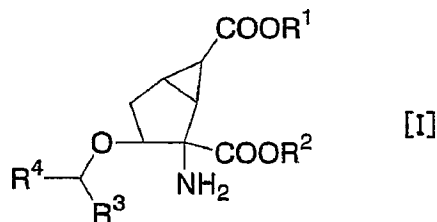
[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防などに有効な薬物であって、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することを目的とする。

上記の課題は、式 [I]



[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基などを示し、 R^3 は、ナフチル基、又はシアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^4 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基などを示すか、又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す。]で表される2-アミノ-3-アルコキシビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物により解決される。

1

明細書

2-アミノ-3-アルコキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ

技術分野

- 5 本発明は、医薬として有用な 2-アミノ-3-アルコキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩、その水和物、又はそれらを有
効成分とする医薬に関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障
害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハ
ンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、
10 頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な新規 2-アミノ-3-アルコキシピシク
ロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸誘導体などに関する。

背景技術

- 近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異
15 的な数のサブタイプが存在することが明かとなった。現在、グルタミン酸受容体は、「受容体が
イオンチャネル型構造を持つイオノトロピック型」及び「受容体がG-タンパク質と共役し
ているメタボトロピック型」の2つに大きく分類されている (Science, 258, p. 597-603, 1992
年 (下記非特許文献1) 参照)。そして、イオノトロピック受容体は、薬理学的にN-メチル
-D-アスパラギン酸 (NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾー
20 ル-4-プロピオネート (AMPA) 及びカイネートの3種類に分類される (非特許文献1
参照)。また、メタボトロピック受容体は、タイプ1~タイプ8の8種類に分類される
(J. Neurosci., 13, p. 1372-1378, 1993 年 (下記非特許文献2)、及び Neuropharmacol., 34,
p. 1-26, 1995 年 (下記非特許文献3 参照))。

- また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は、薬理学的に3つのグループに分類される。
25 この中で、グループ II (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイクラーゼと結合し、
サイクリックアデノシン1リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する
(Trends Pharmacol. Sci., 14, p. 13, 1993 年 (下記非特許文献4) 参照)。このことから、
グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は、急性及び慢性の精神
医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられる。

さらに、日本国特許公開 2000-86597 号公報（下記特許文献 1）には、グループ II メタボトロピックグルタミン酸レセプタに対するリガンドとして 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体が、記述されている。より具体的には、同文献には、3-アリルオキシ-2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル（例 26）、2-アミノ-3-ベンジルオキシ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル（例 27）、2-アミノ-3-メトキシ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸（例 28）、2-アミノ-3-プロポキシ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸（例 29）、及び 3-アリルオキシ-2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸を製造したとの記載がある。しかし、同文献には、ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサンの 3 位に、官能基化されたベンジルオキシ基、ジフェニルメチルオキシ基、またはナフチルメチルオキシ基を有する 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体の記載は無い。

15 文献リスト

- 特許文献 1 : 日本国特許公開 2000-86597 号公報
 非特許文献 1 : Science, 258, p. 597-603, 1992 年
 非特許文献 2 : J. Neurosci., 13, p. 1372-1378, 1993 年
 非特許文献 3 : Neuropharmacol., 34, p. 1-26, 1995 年
 20 非特許文献 4 : Trends Pharmacol. Sci., 14, p. 13, 1993 年

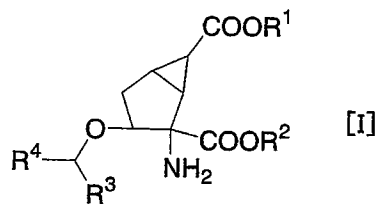
本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、
 25 頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

発明の開示

本発明者らは、2-アミノ-3-アルコキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-

ジカルボン酸誘導体について鋭意検討した結果、日本国特許公開2000-86597号公報(上記の特許文献1)において、グループIIメタボトロピックグルタミン酸レセプタに対するリガンドとして記載の2-アミノ-3-ベンジロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸は、mGluR2及びmGluR3のそれぞれを発現させた細胞を使用し、「Mol. Pharmacol., 53, 228-233, 1998」に掲載されている方法に従い、受容体結合試験で、 $IC_{50}=11.54\text{ nM}$ のグループIIメタボトロピックグルタミン酸レセプタに対する親和性を有し、本試験例記載の $[^{35}\text{S}] \text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合により測定した結果、 $IC_{50}=157.7\text{ nM}$ の拮抗作用を有し、一方、本発明で提案の新規2-アミノ-3-アルコキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体(例えば、本発明の化合物5では、 $IC_{50}=2.66\text{ nM}$ の親和性を有し、 $IC_{50}=34.2\text{ nM}$ の拮抗作用を有する。)は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して、特許文献1で報告されている化合物より高い拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

かかる本発明は、式[I]



[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、 R^3 は、ナフチル基、又はシアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^4 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、又はシアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基を示すか、又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す。]で表される2-アミノ-3-アルコキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体(以下、「本発明の化合物」ともいう。)、その医薬上許容される塩又はその水和

物である。

本明細書において使用される用語は、以下に定義されるとおりである。

C_{1-10} アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基である。直鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、*t*-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、3, 4-ジメチルペンチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2, 5-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1, 2, 4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2, 5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチルブチル基、1, 4, 5-トリメチルヘキシル基、1, 2, 3, 4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2, 3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などを挙げることができる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

1 若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基とは、例えば、ベンジル基、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などである。

C_{2-10} アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2～10個有

する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5～10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などである。

- 5 C_{2-10} アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子を2～10個有する直鎖状又は炭素原子を4～10個有する分岐状のアルキニル基を指し、例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基、8-ノナイル基、9-デシニル基、3-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基などである。

- 10 ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換された C_{2-10} アルキル基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基などである。

- C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基とは、炭素数1～10個の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、*t*-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、
15 3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペンチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

- アミノ C_{2-10} アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換された C_{2-10} アルキル基を示し、例えば、アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、5-アミノ
25 ペンチル基、7-アミノヘプチル基、2-アミノプロピル基、2, 4-ジアミノブチル基などが挙げられる。

C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基とは、炭素数1～6個の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を指し、例えば、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、2-プロポキシエトキシ基、2-イソプロポキシエト

キシ基、2-ブトキシエトキシ基、2-イソブトキシエトキシ基、2-t-ブトキシエトキシ基、2-ペンチルオキシエトキシ基、2-ヘキセニルオキシエトキシ基、3-エトキシプロポキシ基、4-エトキシブトキシ基、4-エトキシ-3-メトキシブチル基、4-エトキシ-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

- 5 “シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基及びフェニル基から選択される1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、例えば、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨードフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジシアノフェニル基、2, 4-ジシアノフェニル基、2, 5-ジシアノフェニル基、2, 6-ジシアノフェニル基、3, 4-ジシアノフェニル基、3, 5-ジシアノフェニル基、2, 3-ジフェニルフェニル基、2, 4-ジフェニルフェニル基、2, 5-ジフェニルフェニル基、2, 6-ジフェニルフェニル基、3, 4-ジフェニルフェニル基、3, 5-ジフェニルフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、5-クロロ-2-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-ブロモ-2-クロロ

ロフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、
 2-ブロモ-6-クロロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-ブロモ-5-
 ヨードフェニル基、4-ブロモ-2-ヨードフェニル基、4-ブロモ-2-ヨードフェニ
 ル基、3-ブロモ-2-ヨードフェニル基、2-クロロ-3-シアノフェニル基、2-クロ
 5 ロ-4-シアノフェニル基、2-クロロ-5-シアノフェニル基、2-クロロ-6-シアノ
 フェニル基、3-クロロ-4-シアノフェニル基、3-クロロ-5-フェニルフェニル基、
 5-クロロ-2-フェニルフェニル基、4-クロロ-3-フェニルフェニル基、4-クロロ
 -2-フェニルフェニル基、3-クロロ-2-フェニルフェニル基、2, 3, 4-トリクロ
 ロフェニル基、2, 3, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロフェニル基、
 10 2, 4, 6-トリクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 4-トリ
 ブロモフェニル基、2, 3, 5-トリブロモフェニル基、2, 4, 5-トリブロモフェニ
 ル基、2, 4, 6-トリブロモフェニル基、3, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 3,
 4-トリフルオロフェニル基、2, 3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-フルオ
 ロフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル
 15 基、2, 3, 4-トリヨードフェニル基、2, 3, 5-トリヨードフェニル基、2, 4, 5-
 トリヨードフェニル基、2, 4, 6-トリヨードフェニル基、3, 4, 5-トリヨードフ
 エニル基、2, 3, 4-トリシアノフェニル基、2, 3, 5-トリシアノフェニル基、2,
 4, 5-トリシアノフェニル基、2, 4, 6-トリシアノフェニル基、3, 4, 5-トリシ
 アノフェニル基、2, 3, 4-トリフェニルフェニル基、2, 3, 5-トリフェニルフェニ
 20 ル基、2, 4, 5-トリフェニルフェニル基、2, 4, 6-トリフェニルフェニル基、3,
 4, 5-トリフェニルフェニル基、4-シアノ-3, 5-ジクロロフェニル基、3-シアノ
 -4, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロ-5-フェニルフェニル基、3, 5-ジ
 クロロ-4-フェニルフェニル基、2-シアノ-3, 5-ジクロロフェニル基、2-シアノ
 -3, 4-ジクロロフェニル基、2-シアノ-4, 5-ジクロロフェニル基、3, 5-ジク
 25 ロロ-2-フェニルフェニル基、3, 4-ジクロロ-2-フェニルフェニル基、4, 5-ジ
 クロロ-2-フェニルフェニル基、2, 3, 4, 5-テトラクロロフェニル基、2, 3, 4,
 5-テトラフルオロフェニル基、2-シアノ-3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2-フ
 エニル-3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニ
 ル基などである。

本発明の化合物の具体例として、(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (ナフタレン - 2 - イルメトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

5 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フェニルベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

10 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - シアノベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

15 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジフルオロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (ジフェニルメトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

20 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (ビス (4 - クロロフェニル) メトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - ((R*) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、及び

25 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - ((S*) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸があげられる。

また、本発明の化合物の別の具体例 (プロドラッグ) として、(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2 - アミノ - 3 - (ナフタレン - 2 - イルメトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキ

サン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (2-フェニルベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

- 5 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (4-クロロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (2-シアノベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

- 10 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

- 15 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (3-クロロ-4-フルオロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジフルオロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

- 20 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (ジフェニルメトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、
(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (ビス (4-クロロフェニル) メトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

- 25 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (ビス (4-フルオロフェニル) メトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- ((R*) - 1- (3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジ

ルエステル 6-エチルエステル、及び

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-((S*)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルがあげられる。

5

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

10

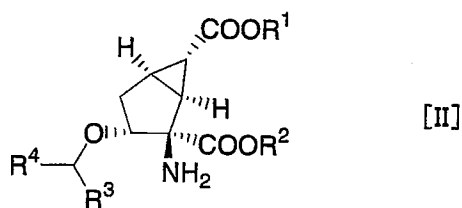
また、本発明における水和物とは、本発明の化合物又はその塩の医薬上許容される水和物である。本発明の化合物及びその塩は、大気にさらされ、又は再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水がつく場合や、水和物となる場合がある。本発明における水和物には、そのような水和物をも含む。

15

式 [I] で表される化合物のビスクロ[3.1.0]ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

本発明の化合物の好ましい立体構造は、式 [II] で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は、次の式 [II] で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

20



さらに、式 [I] 又は [II] において R¹ 及び R² の一方若しくは双方が水素原子以外を示すとき、すなわちエステル誘導体はグループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル誘導体は生体内で加水分解され、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす 2-アミノ-3-アルコキシビスクロ[3.1.

25

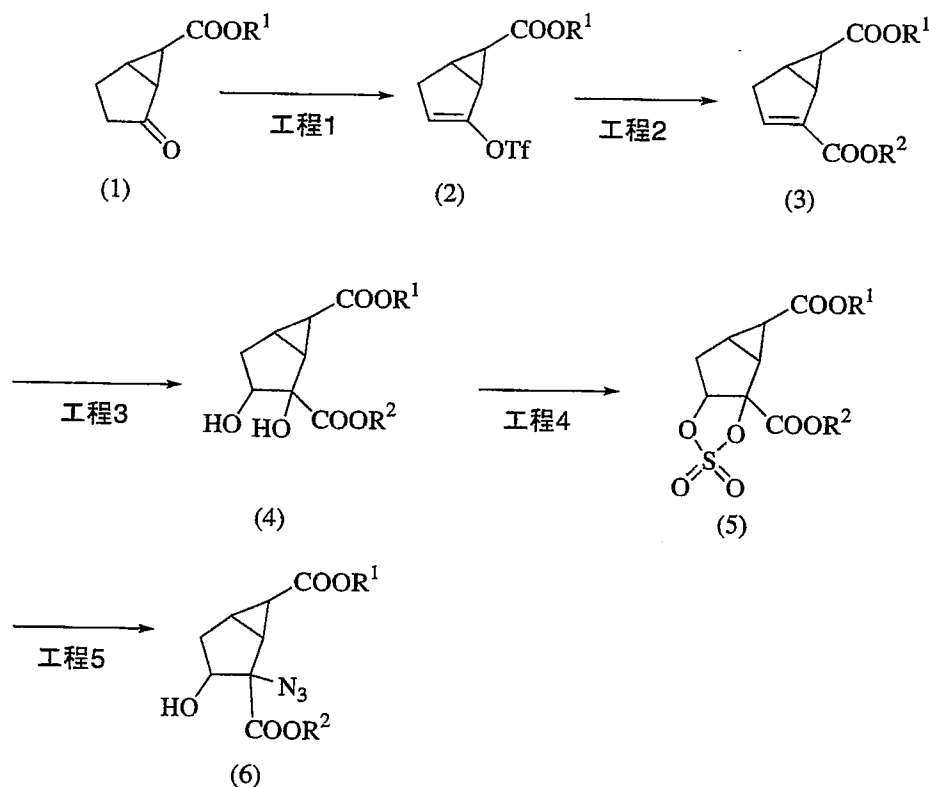
0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体になる。したがって、エステル誘導体は、プロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

発明を実施するための最良の形態

- 5 本発明は、式 [I] で示される本発明の化合物、その医薬上許容される塩及び又はその水和物などに関する。本発明の化合物は、公知の有機合成の手法を用いて合成することができ、例えば、以下に示す製造法により製造できる（以下の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。）。

まず、本発明の化合物 [I] を合成するために必要な合成中間体 (6) は、下記のように

- 10 製造することができる。



工程 1 : 化合物 (1) を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルピス (トリフルオロメタンスルホンイミド) などのトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応することにより、化合物 (2) へと導くことができる。なお、

- 15 化合物 (1) は、「J. Med. Chem. 40, pp. 528-537, (1997)」に記載の方法などにより製造

できる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができ、これらの中で工程1における好ましい不活性溶媒は、テトラヒドロフランである。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムヘキサメチルジシラザン等の金属アミド類、ナリトウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコラート類を用いることができ、これらの中で好ましい塩基はリチウムヘキサメチルジシラザンである。また、好ましいトリフルオロメタンスルホン化剤は、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)である。工程1の反応温度としては、 -78°C ~室温があげられる。工程(1)の好ましい例は、化合物(1)を、テトラヒドロフラン溶媒中、リチウムヘキサメチルジシラザン存在下、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)と反応させることにより化合物(2)を合成するものである。

工程2: 化合物(2)を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び R^2OH と反応することによって化合物(3)へと導くことができる(Tetrahedron Letters 26, 1109 (1985) 参照)。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができ、これらの中で好ましい不活性溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドである。工程2において、好ましい有機塩基類は、ジイソプロピルエ

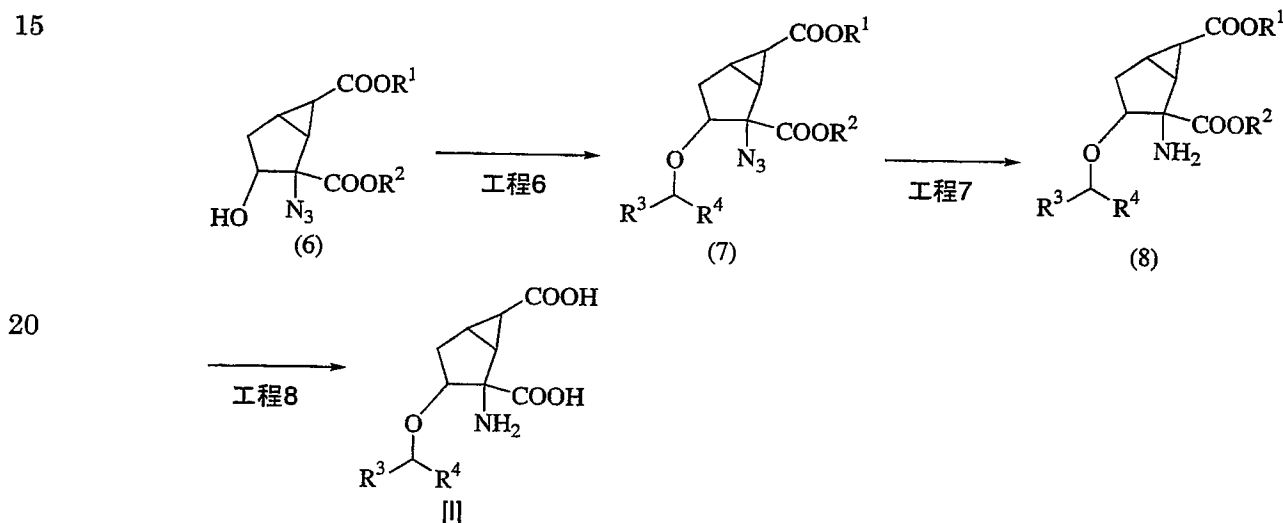
チルアミンである。工程 2 において、好ましい遷移金属触媒は、酢酸パラジウム (II) であり、好ましい配位子はトリフェニルホスフィンである。工程 2 は、例えば室温において行うことができる。工程 2 の好ましい例は、化合物 (2) を、N, N-ジメチルホルムアミド中、酢酸パラジウム (II)、ジイソプロピルエチルアミン、及びトリフェニルホスフィンの存在下、
5 一酸化炭素及び R^2OH と室温で反応することによって化合物 (3) を合成するものである。

工程 3 : 化合物 (3) を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) や AD-mix を試薬とする Sharpless の不斉シス-ジヒドロキシル化反応 (Sharpless AD) (Tetrahedron
10 Asymmetry 4, 133 (1993), J. Org. Chem. 57, 2768 (1992), J. Org. Chem. 61, 2582 (1996) 参照) などを用いてジオールへと酸化し、化合物 (4) へ導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば t-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができ、好ましい不活性溶媒はアセトニトリルと水との混合溶媒である。なお、工程 3 は、例えば室温にて行うことができる。工程
15 3 の好ましい例は、化合物 (3) を、アセトニトリル及び水の混合溶媒中で、四酸化オスミウムを用いて、室温にてジオールへと酸化し、化合物 (4) を合成するものである。

工程 4 : 化合物 (4) を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソ
20 プロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエー
25 テル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤 (M.

Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) にて酸化し、化合物 (5) に導くことができる。工程 4 の好ましい例は、化合物 (4) を、ジクロロメタン溶媒中で、トリエチルアミン存在下、塩化チオニルと 0 ~ 20℃ で 15 分反応させた後、四塩化炭素及び水の混合溶媒中、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウムを酸化剤として用い、0℃ で 1 時間酸化して、化合物 (5) を合成するものである。

工程 5 : 化合物 (5) を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって、合成中間体である化合物 (6) に導くことができる (J. Am. Chem. Soc. 110, 7538 (1988) 参照)。工程 5 の好ましい例は、化合物 (5) を、N, N-ジメチルホルムアミド中で、アジ化ナトリウムと 50℃ で 1 時間反応させた後、エーテル及び水の混合溶媒中で 20% 硫酸を用いて、21 時間加水分解することによって、中間体化合物 (6) を得るものである。



工程 6 : R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルトリフル

オロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、Xが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式 R^3R^4CHX で表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くことができる(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247(1985)、Synthesis, 568(1987)参照)。

- 5 さらに、 R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、Xが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式 R^3R^4CHX で表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くこともできる。ここでXは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。工程6の好ましい例は、化合物(6)を、ジクロロメタンとシクロヘキサンの混合溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸の存在下、式 R^3R^4CHX で表される化合物と室温で1時間反応することにより、化合物(7)を合成するものである。
- 10
- 15
- 20

- 工程7：化合物(7)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー(Staudinger)反応(Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックな
- 25

どの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって本発明の化合物 (8) に導くことができる。工程 7 の好ましい例は、化合物 (7) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温で 12 時間反応させることにより本発明の化合物 (8) を合成するものである。

工程 8 : 化合物 (8) の式 COOR^1 及び COOR^2 で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボキシ基へと変換し、本発明の化合物である化合物 [I] へ導くことができる。工程 8 の好ましい例は、化合物 (8) の式 COOR^1 及び COOR^2 で示される部分を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温で 7 日間加水分解することによりカルボキシ基へと変換し、本発明の化合物 [I] を合成するものである。

本発明において、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物とは、mGluR2 及び mGluR3 のそれぞれを発現させた細胞を使用し、「Mol. Pharmacol., 53, 228-233, 1998」に掲載されている方法に従い、受容体結合実験において濃度依存的な抑制作用を示し、mGluR2/R3 に対する親和性においてグルタミン酸と同等以上の親和性を示し、さらに、GTP γ S 結合により測定したとき、グルタミン酸誘発 GTP γ S 結合に拮抗する化合物をいう。または、cAMP 量を cAMP 測定キットにより測定したとき、グルタミン酸のホルスコリン刺激 cAMP 増加抑制作用に拮抗する化合物をいう。

本発明の化合物は、1 種又は 2 種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤のいずれかひとつ以上と組み合わされて医薬的製剤又は医薬組成物とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大

豆油などの各種油が挙げられる。

- 本発明の化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、
- 5 注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

- 本発明の化合物は、成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、
- 10 症状などにより適宜増減することが可能である。

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

(参考例1)

- 15 (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-ヒドロキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステルの合成
- (1) 窒素雰囲気下、0.94Mリチウムヘキサメチルジシラザンテトラヒドロフラン溶液112mLに-60～-55℃にて、(1S, 5R, 6S) - 2-オキソ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル14.7gのテトラヒドロフラン56m
- 20 L溶液を滴下し、-60℃にて1時間攪拌した。N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)34.3gのテトラヒドロフラン112mL溶液を-60～-55℃に保ちながら滴下し、-60℃にて2時間攪拌した。反応溶液を室温まで上昇させ、さらに2時間攪拌した。ジエチルエーテルを加えて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてクエンチし、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウムにて洗浄後、
- 25 無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた(1S, 5R, 6S) - 2-トリフルオロメタンスルホンイルオキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸エチルエステルを直ちにN, N-ジメチルホルムアミド130mLに溶解し、室温にて酢酸パラジウム559mg、トリフェニルホスフィン1.31g、エタノール130mL次いでジイソプロピ

ルエチルアミン 14. 3 mL を加えた後、一酸化炭素を 20 分間溶液に通した。一酸化炭素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に 1 M 塩酸を加え、ジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、

- 5 残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝20：1）にて精製し、(1 S, 5 R, 6 S) ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 14. 3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1. 26 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 1. 31 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2. 22-2. 30 (m, 1 H), 2. 59-2. 91 (m, 4H), 4. 08-4. 29 (m, 4H), 6. 53 (s, 1H).

- 10 MS (ESI) (Pos) m/z ; 247 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{26} = +145.5^\circ$ (CHCl_3 , $C=0.95$)

(2) (1 S, 5 R, 6 S) ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 14. 3 g のアセトニトリル 370 mL、水 130 mL 溶液に 50% N-メチルモルホリン-N-オキシド 26. 3 mL 及び 4% 四酸化オスミウム水溶液 20.

- 15 2 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に、0℃にて亜硫酸水素ナトリウムを加え、室温にて 1 時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。酢酸エチルにて 2 回抽出後、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝2：1）にて
- 20 精製し (1 S, 2 S, 3 R, 5 R, 6 S) -2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 13. 5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ

(ppm); 1. 25 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1. 33 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1. 73-2. 16 (m, 4H), 2. 27-2. 45 (m, 2H), 3. 83 (s, 1H), 4. 00-4. 15 (m, 1H), 4. 12 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 4. 21-4. 41 (m, 2H).

- 25 MS (ESI) (Pos) m/z ; 281 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{27} = -89.7^\circ$ (CHCl_3 , $C=0.32$)

(3) 窒素雰囲気下、(1 S, 2 S, 3 R, 5 R, 6 S) -2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 13. 5 g のジクロロメタン 190 mL 溶液にトリエチルアミン 16 mL を加えたの後、7℃から 20℃にて塩化チ

- オニル 5.7 mL を滴下した。0℃にて15分間攪拌した。反応液に水を加え、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣を四塩化炭素 9.7 mL、アセトニトリル 9.7 mL 及び水 11.5 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 14.5 g、及び三塩化ルテニウム水和物 120 mg を加え、0℃にて1時間攪拌した。セライト濾過後、濾液に水を加え、ジエチルエーテルにて2回抽出を行った。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し（1S, 1aS, 1bS, 4aR, 5aR）-3, 3-ジオキソ-テトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸ジエチルエステル 14.2 g を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.71 (dd, J=3.5, 3.5Hz, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 3H), 4.14 (q, J=7.3Hz, 2H), 4.29-4.47 (m, 2H), 5.35 (dd, J=6.2, 6.2Hz, 1H).

- 15 MS (ESI) (Pos) m/z; 343 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{26} = -35.7^\circ$ (CHCl₃, C=0.27)

- (4) N, N-ジメチルホルムアミド 180 mL 及び水 18 mL に溶解した（1S, 1aS, 1bS, 4aR, 5aR）-3, 3-ジオキソ-テトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸ジエチルエステル 14.2 g にアジ化ナトリウム 5.2 g を加え、50℃にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル 900 mL 及び水 25 mL に溶解した後、氷浴中 20% 硫酸 70 mL を滴下し、室温にて21時間攪拌した。酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウムにて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：シリカゲル 60（球状）40-50 μm（関東化学）、展開溶媒：クロロホルム：酢酸エチル 6:1）にて精製し（1S, 2R, 3R, 5R, 6S）-2-アジド-3-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 7.53 g を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.27 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.83

(dd, J=3.1, 3.1 Hz, 1H), 1.99-2.46 (m, 4H), 3.73-3.90 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 306 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{27} = -49.1^\circ$ (CHCl₃, C=0.22)

5

(実施例1)

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-(ナフタレン-2-イルメトキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルおよび (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-(ナフタレン-2-イルメトキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) 60%水素化ナトリウム (油性) 8.0 mg をヘキサンで2回洗浄後、テトラヒドロフラン0.3 mL に懸濁させ、テトラヒドロフラン0.5 mL に溶解したナフタレン-2-イル-メチルアルコール 321 mg を滴下した。室温にて30分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル 293 mg を滴下した。この温度で20分間、氷冷下20分間、水浴下20分間、更に室温にて60分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン0.2 mL とメタノール 8 μ L を加え、室温にて30分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗のナフタレン-2-イル-メチル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート 606 mg を得た。

粗のナフタレン-2-イル-メチル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート 409 mg 及び (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 311 mg をジクロロメタン 1.2 mL 及びシクロヘキサン 2.4 mL に溶解した。室温にてトリフルオロメタンスルホン酸を 12 μ L 加えた後、1時間攪拌後、無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 15:1 ~ 3:1) にて精製し、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-(ナフタレン-2-イルメトキシ) - 6-フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 1

0.8 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.24 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.72 (1H, t, $J=3.1\text{ Hz}$), 1.98-2.30 (4H, m), 3.64 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.11 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 4.72 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 5.24 (1H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 5.36 (2H, d, $J=12.3\text{ Hz}$), 7.15-7.90 (12H, m).

5 MS (ESI) (Pos) m/z ; 508 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{27} = +17.6^\circ$ (CHCl_3 , $C=2.3$)

(2) テトラヒドロフラン 3 mL 及び水 0.3 mL に溶解した (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 105 mg に 1 M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 0.24 mL を加え、室温にて 12 時間 10 攪拌した。ジエチルエーテルにて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2:1 ~ 1:1) にて精製し、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 73 mg を得た。

(3) テトラヒドロフラン 1.4 mL 及び水 0.7 mL に溶解した (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 70 mg に 20 水酸化リチウム水和物 16.0 mg を加え、室温にて 7 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、50% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 39 mg を得た。

25

(実施例 2)

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3- ((R*) - 1- (3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-

3-((S*)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-((R*)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸および(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-((S*)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) 60%水素化ナトリウム(油性) 10mgをヘキサンで2回洗浄後、テトラヒドロフラン0.3mLに懸濁させ、テトラヒドロフラン0.5mLに溶解した1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノール500mgを滴下した。室温にて30分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル0.26mLを滴下した。この温度で15分間、氷冷下15分間、水浴下15分間、更に室温にて60分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン0.46mL及びメタノール9.3μLを加え、室温にて10分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート860mgを得た。

粗の1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート548mg及び(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル375mgをジクロロメタン1.4mL及びシクロヘキサン2.8mLに溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸を14μL加えた。室温にて30分間攪拌後、無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=20:1)にて精製し、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-((R*)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(R_f値:0.72、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1、TLC:シリカゲル 60F₂₅₄) 196mg及び(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-((S*)-1-(3,4-ジクロロフェニル)エトキシ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(R_f値:0.65、展開溶媒:ヘ

キサン-酢酸エチル=3:1、TLC:シリカゲル 60F₂₅₄) 238mgを得た。

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-((R*) - 1-(3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル:

- 5 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.14-1.29 (6H, m), 1.63 (1H, dd, J=2.6, 2.6Hz), 1.90-2.29 (4H, m), 3.33 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.58 (1H, q, J=6.2Hz), 5.25 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.42 (1H, d, J=11.9Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.24-7.49 (7H, m).
MS (ESI) (Pos) m/z; 540 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{26} = +78.5^\circ$ (CHCl₃, C=3.2)

- 10 (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-((S*) - 1-(3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル:

- ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.18-1.29 (6H, m), 1.65 (1H, dd, J=3.3, 3.3 Hz), 2.01-2.35 (4H, m), 3.44 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.32 (1H, q, J=6.6Hz),
15 5.16 (1H, d, J=12.3 Hz), 5.33 (1H, d, J=12.3 Hz), 7.03-7.11 (1H, m), 7.30-7.44 (7H, m).

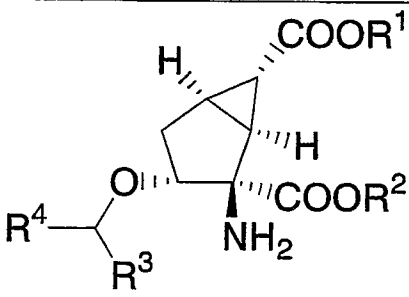
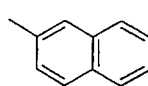
MS (ESI) (Pos) m/z; 540 (M+Na)⁺

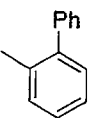
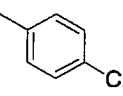
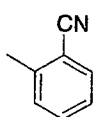
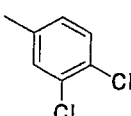
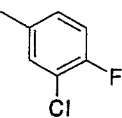
$[\alpha]_D^{27} = -15.5^\circ$ (CHCl₃, C=3.2)

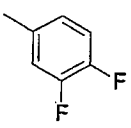


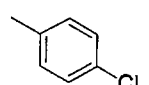
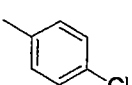
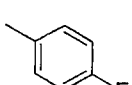
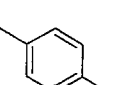
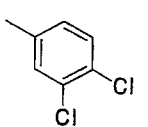
- (2) 実施例1の(2)と同様にして、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-
20 - ((R*) - 1-(3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル189mg及び(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-((S*) - 1-(3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル214mgより (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-ア
25 ミノ-3-((R*) - 1-(3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル150mg
及び (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-((S*) - 1-(3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル179mgをそれぞれ得た。

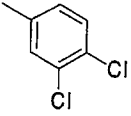
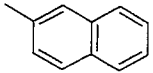
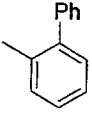
(3) 実施例1の(3)と同様にして、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-
 - ((R*) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
 ン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 146mg及び(1
 S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-((S*) - 1 - (3, 4-ジクロロフェ
 5 ニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジル
 エステル 6-エチルエステル 165mgより (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-ア
 ミノ-3-((R*) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0]
 ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 93.0mg及び (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2
 -アミノ-3-((S*) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1.
 10 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 16.0mgを得た。

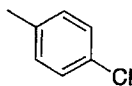
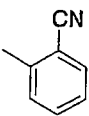
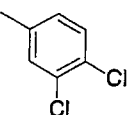
以下、実施例1及び2に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造、物性及び受
 容体親和性 (IC₅₀ (nM)) を表1に示す。

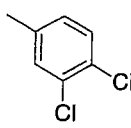
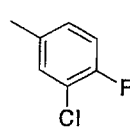
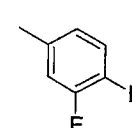
										
化 合 物 番 号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR	MS	mp	比 旋 光 度	IC ₅₀ (nM)	実 施 例
1	H	H		H	(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.57 - 1.63 (1H, m), 1.95 - 2.06 (2 H, m), 2.14 - 2.25 (1 H, m), 2.33 - 2.43 (1 H, m), 3.83 (1 H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 4.68 - 4.80 (2 H, m), 7.53 - 7.64 (3 H, m), 7.88 - 8.01 (4 H, m).	ESI (Nega): 340 (M-H) ⁻	>213	[α] _D ²⁸ = +24.1 (C = 0.26 1N NaOH)	4.27	1



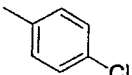
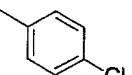
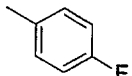
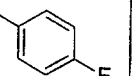
2	H	H		H	(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.53 - 1.56 (1 H, m), 1.90 - 2.21 (4 H, m), 3.56 (1 H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 4.43 (1 H, d, J = 10.9 Hz), 4.50 (1 H, d, J = 10.9 Hz), 7.39 - 7.57 (9 H, m).	ESI (Nega) : 366 (M-H) -	>205	$[\alpha]_D^{26}$ = -12.9 (C = 0.17 1N NaOH)	9.84	1
3	H	H		H	(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.61 (1 H, dd, J = 3.3, 3.3 Hz), 1.99 - 2.05 (2 H, m), 2.11 - 2.20 (1 H, m), 2.34 - 2.40 (1 H, m), 3.78 (1 H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 4.78 (2 H, s), 7.35 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (2 H, d, J = 8.5 Hz).	ESI (Nega) : 324 (M-H) -	>287	$[\alpha]_D^{27}$ = +5.1 (C = 0.58 1N NaOH)	8.96	1
4	H	H		H	(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.57 - 1.66 (1 H, m), 1.94 - 2.45 (4 H, m), 3.75 - 3.88 (1 H, m), 4.60 (2 H, s), 7.48 - 7.81 (4 H, m).	ESI (Nega) : 315 (M-H) -	>338	$[\alpha]_D^{28}$ = -1.1 (C = 0.22 1N NaOH)	8.67	1
5	H	H		H	(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.61 (1 H, t, J=3.0 Hz), 1.97 - 2.41 (4 H, m), 3.78 (1 H, dd, J=8.5, 7.9 Hz), 4.50 (1 H, d, J=12.1 Hz), 4.55 (1 H, d, J=12.1 Hz), 7.27 - 7.31 (1 H, m, J=12.1 Hz), 7.53 - 7.58 (2 H, m).	ESI (Nega) : 358 (M-H) -	>250	$[\alpha]_D^{28}$ = +5.1 (C = 2.0 1N NaOH)	2.66	1
6	H	H		H	(500 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.60 - 1.65 (1 H, m), 1.96 - 2.21 (3 H, m), 2.36 - 2.43 (1 H, m), 3.81 (1 H, t, J=8.1 Hz), 4.64 (2H, s), 7.17 - 7.24 (1 H, m), 7.35 - 7.40 (1 H, m), 7.46 - 7.52 (1 H, m).	ESI (Nega) : 342 (M-H) -	>270	$[\alpha]_D^{23}$ = +3.62 (C = 0.12 1N NaOH)	8.05	1

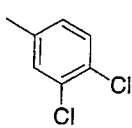
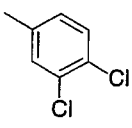
7	H	H		H	(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.60 - 1.64 (1 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m), 2.11 - 2.20 (1 H, m), 2.34 - 2.41 (1 H, m), 3.78 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 4.51 (2 H, s), 7.11 - 7.32 (3 H, m).	ESI (Nega): 326 (M-H) -	>298	$[\alpha]_D^{28}$ = -3.1 (C = 0.37 1N NaOH)	4.15	1
8	H	H			(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.49 (1 H, dd, J = 2.8, 2.8 Hz), 1.93 - 2.05 (2 H, m), 2.14 - 2.33 (2 H, m), 3.75 (1 H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 5.55 (1 H, s), 7.30 - 7.48 (10 H, m).	ESI (Nega): 366 (M-H) -	>228	$[\alpha]_D^{29}$ = -14.3 (C = 0.38 1N NaOH)	6.42	1
9	H	H			(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.45 - 1.53 (1 H, m), 1.91 - 2.05 (2 H, m), 2.15 - 2.26 (2 H, m), 3.73 (1 H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 5.53 (1 H, s), 7.31 - 7.45 (8 H, m).	ESI (Nega), 434 (M-H) -	>222	$[\alpha]_D^{28}$ = -9.8 (C = 0.32 1N NaOH)	9.20	1
10	H	H			(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.49 (1 H, dd, J=3.8, 3.8 Hz), 1.88 - 2.04 (2 H, m), 2.17 - 2.24 (2 H, m), 3.73 (1 H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 5.54 (1 H, s), 7.09 - 7.17 (4 H, m), 7.35 - 7.42 (4 H, m).	ESI (Nega), 402 (M-H) -	>295	$[\alpha]_D^{25=}$ -12.8 (C = 0.18 1N NaOH)	2.38	1
11	H	H		Me (R*)	(300 MHz, TMSP, D ₂ O) 1.36 (3 H, d, J = 6.1 Hz), 1.47 - 1.51 (1 H, m), 1.87 - 2.11 (4 H, m), 3.67 (1 H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 4.54 (1 H, q, J = 6.1 Hz), 7.26 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, J = 8.5 Hz).	ESI (Nega), 372 (M-H) -	>277	$[\alpha]_D^{28}$ = +88.4 (C = 0.40 1N NaOH)	5.31	2

12	H	H		Me (S*)	(300 MHz, TMS, D ₂ O) 1.36 (3 H, d, J = 6.5 Hz), 1.46 - 1.50 (1 H, m), 1.95 - 2.04 (2 H, m), 2.15 - 2.25 (1 H, m), 2.37 - 2.45 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 4.51 (1 H, q, J = 6.5 Hz), 7.30 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, J = 8.4 Hz).	ESI (Neg), 372 (M-H) -	>239	$[\alpha]_D^{29}$ = -64.0 (C = 0.24 IN NaOH)	4.10	2
13	Et	Bn		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.23 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.92 - 2.38 (4 H, m), 3.54 (1 H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 4.08 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.64 (2 H, s), 5.17 (1 H, d, J = 12.5 Hz), 5.25 (1 H, d, J = 12.5 Hz), 7.25 - 7.93 (12, m).	ESI (Pos), 482 (M+H) +	Oil	$[\alpha]_D^{27}$ = +17.0 (C = 2.6 CHCl ₃)	-	1
14	Et	Bn		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.23 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.67 (1 H, dd, J = 3.1, 3.1 Hz), 1.92 - 2.16 (4 H, m), 3.32 (1 H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 4.09 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.31 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 4.38 (1 H, d, J = 11.4 Hz), 5.17 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 5.25 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 7.23 - 7.41 (14 H, m).	ESI (Pos), 508 (M+Na) +	Oil	$[\alpha]_D^{28}$ = -6.3 (C = 1.1 CHCl ₃)	-	1

15	Et	Bn		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.24 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.73 (1 H, dd, J = 3.3, 3.3 Hz), 2.03 - 2.31 (4 H, m), 3.47 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 4.10 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.39 (1 H, d, J = 11.9 Hz), 4.44 (1 H, d, J = 11.9 Hz), 5.18 (1 H, d, J = 12.5 Hz), 5.29 (1 H, d, J = 12.5 Hz), 7.12 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 - 7.34 (7 H, m).	ESI (Pos), 444 (M+H) ⁺	Oil	[α] _D ²⁸ = +14.8 (C = 4.2 CHCl ₃)	-	1
16	Et	Et		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.25 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.73 (1 H, dd, J = 3.1, 3.1 Hz), 1.98 - 2.37 (4 H, m), 3.48 (1 H, dd, J = 8.8, 7.5 Hz), 4.11 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.18 - 4.38 (2 H, m), 4.48 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 7.37 - 7.59 (4 H, m).	ESI (Pos), 395 (M+Na) ⁺	Oil	[α] _D ²⁴ = +23.8 (C = 0.29 CHCl ₃)	-	1
17	Et	Bn		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.24 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.73 (1 H, t, J = 3.1 Hz), 1.95 - 2.33 (4 H, m), 3.47 (1 H, dd, J = 8.8, 7.0 Hz), 4.10 (4 H, q, J = 7.3 Hz), 4.37 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 4.46 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 5.18 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 5.30 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 7.01 (1 H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.29 - 7.38 (7 H, m).	ESI (Pos), 501 (M+Na) ⁺	Oil	[α] _D ²⁷ = +15.9 (C = 5.7 CHCl ₃)	-	1

18	Et	Et		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.25 (3 H, t, $J=7.5$ Hz), 1.30 (3 H, dd, $J=7.5, 7.5$ Hz), 1.72 (1 H, dd, $J=3.1, 3.1$ Hz), 1.97 - 2.37 (4 H, m), 3.46 (1 H, dd, $J=8.6, 7.3$ Hz), 4.06 - 4.54 (4 H, m), 4.41 (1 H, d, $J=12.3$ Hz), 4.51 (1 H, d, $J=12.3$ Hz), 7.08 (1 H, dd, $J=8.4, 1.8$ Hz), 7.35 (1 H, d, $J=1.8$ Hz), 7.39 (1 H, d, $J=8.4$ Hz).	ESI (Pos), 438 (M+Na) ⁺	Oil	$[\alpha]_D^{23}$ = +12.6 (C = 0.34 CHCl ₃)	-	1
19	Et	Et		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.25 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 1.29 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 1.74 (1 H, dd, $J=3.1, 3.1$ Hz), 1.98 - 2.39 (4 H, m), 3.41 - 3.56 (1 H, m), 4.05 - 4.34 (4 H, m), 4.56 (2 H, s), 7.00 - 7.08 (1 H, m), 7.18 - 7.35 (2 H, m).	ESI (Pos), 422 (M+Na) ⁺	Oil	$[\alpha]_D^{23}$ = +7.41 (C = 0.24 CHCl ₃)	-	1
20	Et	Bn		H	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.24 (3 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.73 (1 H, dd, $J=3.1, 3.1$ Hz), 1.98 - 2.34 (4 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J=7.3, 8.8$ Hz), 4.10 (2 H, q, $J=7.3$ Hz), 4.37 (1 H, d, $J=12.1$ Hz), 4.45 (1 H, d, $J=12.1$ Hz), 5.18 (1 H, d, $J=12.5$ Hz), 5.30 (1 H, d, $J=12.5$ Hz), 6.83 - 7.40 (8 H, m).	ESI (Pos), 446 (M+H) ⁺	Oil	$[\alpha]_D^{27}$ = +9.0 (C = 0.36 CHCl ₃)	-	1

21	Et	Bn			(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.21 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.60 (1 H, dd, J = 3.0, 3.0 Hz), 1.90 - 2.19 (4 H, m), 3.49 (1 H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz) 4.06 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 5.15 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 5.30 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 5.38 (1 H, s), 7.18 - 7.40 (15 H, m).	ESI (Pos), 508 (M+Na) ⁺	Oil	[α] _D ²⁸ = +1.9 (C = 5.0 CHCl ₃)	-	1
22	Et	Bn			(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.22 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.60 (1 H, dd, J = 3.1, 3.1 Hz), 1.90 - 2.25 (4 H, m), 3.41 (1 H, dd, J = 7.91 Hz), 4.07 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 5.13 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 5.29 (1 H, d, J = 12.3 Hz), 5.36 (1 H, s), 7.03 - 7.18 (4 H, m), 7.20 - 7.40 (9 H, m).	ESI (Pos), 576 (M+Na) ⁺	Oil	[α] _D ²⁶ = +17.1 (C = 0.55 CHCl ₃)	-	1
23	Et	Bn			(300 MHz, CDCl ₃) 1.22 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.61 (1 H, t, J=3.0 Hz), 1.94 - 2.19 (4 H, m), 3.42 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 4.07 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.14 (1 H, d, J=12.8 Hz), 5.29 (1 H, d, J=12.8 Hz), 5.36 (1 H, s), 6.92 - 6.99 (4 H, m), 7.09 - 7.17 (4 H, m), 7.28 - 7.33 (5 H, m).	ESI (Pos), 544 (M+Na) ⁺	Oil	[α] _D ²⁴ = +24.3 (C = 0.51 CHCl ₃)	-	1

24	Et	Bn		Me (<i>R</i> *)	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.21 (3 H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.23 (3 H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.59 - 1.62 (1 H, m), 1.82 - 2.25 (4 H, m), 3.22 (1 H, dd, <i>J</i> = 8.6, 7.3 Hz), 3.72 - 3.78 (1 H, m), 4.07 (2 H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 5.15 (1 H, d, <i>J</i> = 12.3 Hz), 5.32 (1 H, d, <i>J</i> = 12.3 Hz), 7.06 (1 H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.30 - 7.41 (7 H, m).	ESI (Pos), 492 (M+H) ⁺	Oil	[α] _D ²⁸ = +50.8 (C = 1.2 CHCl ₃)	-	2
25	Et	Bn		Me (<i>S</i> *)	(200 MHz, TMS, CDCl ₃) 1.17 - 1.25 (6 H, m), 1.59 - 1.63 (1 H, m), 1.87 - 2.18 (4 H, m), 3.36 (1 H, dd, <i>J</i> = 8.1, 8.1 Hz), 4.07 (2 H, q, <i>J</i> = 6.8 Hz), 4.56 (1 H, q, <i>J</i> = 6.6 Hz), 5.20 (1 H, d, <i>J</i> = 12.5 Hz), 5.36 (1 H, d, <i>J</i> = 12.5 Hz), 7.01 (1 H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.27 - 7.41 (7 H, m).	ESI (Pos), 492 (M+H) ⁺	Oil	[α] _D ²⁹ = -39.1 (C = 1.7 CHCl ₃)	-	2

(試験例 1) 被検薬の代謝型グルタメート受容体 mGluR2 安定発現 CHO 細胞での [³⁵S] GTP γ S 結合試験に及ぼす効果 (拮抗作用)

- 5 代謝型グルタメート受容体 mGluR2 安定発現 CHO 細胞を、10% 透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/ml penicillin, 50 μg/mL streptomycin, 2mM L-glutamine (用時添加)] で T-225 フラスコに播種し、37℃、5% CO₂ 下で培養を行った。コンフルエントの状態では PBS (-) で 2 回洗浄してセルスクレーパーで細胞を剥離し、4℃、1000×g、15 分間遠心分離を行って細胞を回収した。
- 10 得られた沈さは、-80℃ で保存した。用時溶解して、20mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁した。懸濁液をホモジナイザーで 20 秒間ホモジナイズ後、4℃、48,000×g、20 分間遠心分離を行って沈さを得た。上記緩衝液で再度懸濁、ホモジナイズ後に 37℃、15 分間インキュベートし、4℃、48,000×g、20 分間遠心分離を行った。

さらに得られた沈さを、2回遠心洗浄した後に20 mM HEPES 緩衝液 (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 10 μ M GDP, pH 7.4) でホモジナイズして膜画分を得た。結合試験は、膜濃度50 μ g/assayで行った。膜画分に被検薬を加えて30℃で20分間インキュベートを行った。その後3 nM [³⁵S]GTP γ Sを添加して、30℃で1時間インキュベーションを行った。Filter Mate Universal harvesterを用いてGF/C フィルタープレート上に吸引濾過することによって反応を停止した。吸引濾過後、フィルターは氷冷20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) で3回洗浄した。得られたフィルタープレートに40 μ Lの Scinti cocktail を添加して45℃で乾燥した。Top Count NXT で蛍光活性を測定した。非特異的結合は300 μ M GTP γ S存在下で測定し、各結合量から差し引いた。拮抗作用は、

5 30 μ M グルタミン酸の [³⁵S]GTP γ S結合量に対して50%抑制する被検薬の濃度 IC₅₀ 値を求めた。

10

(試験例2) 被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞での [³H]MGS0008 受容体結合試験に対する効果 (受容体親和性)

15 代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/mL penicillin, 50 μ g/mL streptomycin, 2 mM L-glutamine (用時添加)] で T-225 フラスコに播種し、37℃、5% CO₂ 下で培養を行った。コンフルエントの状態でPBS (-) で2回洗浄してセルスクレーパーで細胞を剥離し、4℃、1000 \times g、15分間遠心分離を行って細胞を回収した。得られた沈さは、-80℃で保存した。用時溶解して、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁した。懸濁液をホモジナイザーで20秒間ホモジナイズ後、4℃、48,000 \times g、20分間遠心分離を行って沈さを得た。上記緩衝液で再度懸濁、ホモジナイズ後に37℃、15分間インキュベートし、4℃、48,000 \times g、20分間遠心分離を行った。さらに得られた沈さを、2回遠心洗浄した後に50 mM Tris-HCl 緩衝液 (2 mM MgCl₂, pH 7.4) でホモジナイズして膜画分を得た。受容体結合試験は、膜濃度50

20 ~200 μ g/0.5 mL assay の範囲で行った。膜画分に被検薬と3 nM [³H]MGS0008 を添加して、25℃で1時間インキュベーションを行った。Brandel cell harvesterを用いて0.3% polyethylenimine に予め浸した Whatman GF/C フィルター上に吸引濾過することによって反応を停止した。吸引濾過後、フィルターは氷冷50 mM Tris-HCl 緩衝液 (2 mM M

25

g C l₂, p H 7. 4) 3 mL で 3 回洗淨した。得られたフィルターに 1 0 mL の Aquasol-2 を添加して 6 時間以上放置して、Beckman LS6000 液体シンチレーションカウンターで蛍光活性を測定した。非特異的結合は 10 μ M LY354740 存在下で測定し、各結合量から差し引いた。溶媒による [³H] MGS0008 結合量に対して 5 0 % 抑制する被検薬の濃度 I C₅₀ 値を求めた。

5

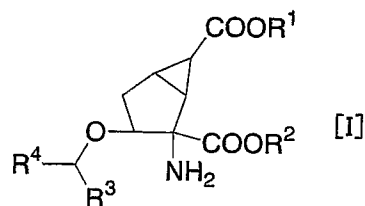
産業上の利用可能性

本発明の化合物は、メタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬として利用され得る。従って、本発明によれば、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の精神的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に有効な医薬品の提供も可能となった。

10

請求の範囲

1. 式 [I]



[式中、

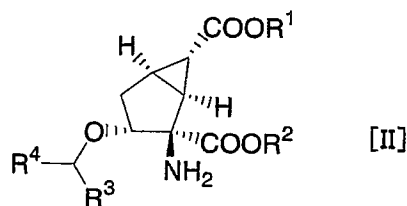
- 5 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、

- 10 R^3 は、ナフチル基を示すか、又は“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

R^4 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、又はナフチル基を示すか、又は、“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基”を示すか、

- 15 又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す。] で表される 2-アミノ-3-アルコキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

2. 式 [II]



[式中、

- 20 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} ア

ルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、

R^3 は、ナフチル基を示すか、又は“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

- 5 R^4 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、又はナフチル基を示すか、又は、“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示すか、

又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す。]で表される2-アミノ-3-アルコキシピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

3. 式[II]において、

- 15 R^1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル基、アミノ C_{2-6} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル基を示し、

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシカルボニル C_{1-3} アルキル基、アミノ C_{2-6} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル基を示し、

- 20 R^3 は、ナフチル基を示すか、又は“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

R^4 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、又はナフチル基を示すか、又は、“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されたフェニル基”を示すか、

- 25 又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す。]で表される請求項2に記載の2-アミノ-3-アルコキシピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

4. 式[II]において、

R^1 は、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、又は、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 は、ナフチル基を示すか、又は“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～3個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

- 5 R^4 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、又はナフチル基を示すか、又は、“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～3個の置換基で置換されたフェニル基”を示すか、

又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す。]で表される請求項2に記載の2-アミノ-3-アルコキシピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

5. 式 [II] において、

R^1 及び R^2 は、共に水素原子を示し、

R^3 は、ナフチル基を示すか、又は“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～2個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

- 15 R^4 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、又はナフチル基を示すか、又は“シアノ基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1～2個の置換基で置換されたフェニル基”を示すか、

又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す、請求項2に記載の2-アミノ-3-アルコキシピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

6. 式 [II] において、

R^1 及び R^2 は、共に水素原子を示し、

R^3 は、ナフチル基、“2位がシアノ基若しくはフェニル基で置換されたフェニル基”、又は“3位、4位、又は5位が1～2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基”を示し、

- 25 R^4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、“2位がシアノ基若しくはフェニル基で置換されたフェニル基”、又は“3位、4位、又は5位が1～2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基”を示すか、

又は、 R^3 及び R^4 が共にフェニル基を示す、請求項2に記載の2-アミノ-3-アルコキシピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容され

る塩又はその水和物。

7. 式 [II] において、

R^1 及び R^2 は、共に水素原子を示し、

R^3 は、“3位、4位、又は5位が1～2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基”を示

5 し、

R^4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、又は、“3位、4位、又は5位が1～2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基”を示す請求項2に記載の2-アミノ-3-アルコキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10 8. 式 [II] において、

R^1 及び R^2 は、共に水素原子を示し、

R^3 は、“3位又は4位が1～2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基”を示し、

R^4 は、水素原子、又は“3位がハロゲン原子で置換されたフェニル基”を示す請求項2
15 に記載の2-アミノ-3-アルコキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

9. 式 [II] で示される化合物が、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

20 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (2-フェニルベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (4-クロロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (2-シアノベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

25 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (3-クロロ-4-フルオロベンジルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジフルオロベンジルオキシ)

シ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (ジフェニルメトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

5 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (ビス (4-クロロフェニル) メトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- (ビス (4-フルオロフェニル) メトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- ((R*) - 1- (3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、又は

10 (1 S, 2 R, 3 R, 5 R, 6 S) - 2-アミノ-3- ((S*) - 1- (3, 4-ジクロロフェニル) エトキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項2に記載の2-アミノ-3-アルコキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10. 請求項1~9のいずれか1項に記載の2-アミノ-3-アルコキシビシクロ [3.

15 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

11. グループII メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項10に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C229/50, 255/54, A61K31/198, 31/216, 31/277, A61P1/06,
1/08, 9/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C229/50, 255/54, A61K31/198, 31/216, 31/277, A61P1/06,
1/08, 9/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-86597 A (F. Hoffmann-La Roche AG.),	1-11
Y	28 March, 2000 (28.03.00), Claims; example 31 & DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-11
Y	JP 2000-336071 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 2000 (05.12.00), Par. No. [0004] & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-11
P, Y	WO 03/61698 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July, 2003 (31.07.03), Claims (Family: none)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 August, 2004 (17.08.04)

Date of mailing of the international search report
07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C229/50, 255/54, A61K31/198, 31/216, 31/277,
A61P1/06, 1/08, 9/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/22,
25/24, 25/28, 25/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C229/50, 255/54, A61K31/198, 31/216, 31/277,
A61P1/06, 1/08, 9/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/22,
25/24, 25/28, 25/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2000-86597 A(エフ・ホフマンーラ ロシユ アーゲー)2000.03.28, 特許請求の範囲, 例31 & DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-11 1-11
Y	JP 2000-336071 A(大正製薬株式会社)2000.12.05, 【0004】 & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-11
P Y	WO 03/61698 A1(大正製薬株式会社)2003.07.31, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 08. 2004

国際調査報告の発送日

07. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉良 優子

4H

3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443